

UNIVERSITAT
JAUME•I

INFLUENCIA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO II EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Memoria presentada para optar al título de Graduada
en Enfermería de la Universitat Jaume I presentada
por María José Ventura Pérez en el curso académico
2016/2017

Este trabajo ha sido realizado bajo la tutela Martín José Flores
Saldaña

En Castellón de la Plana, a 16 de mayo de 2017

Solicitud del alumno/a para el depósito y defensa del TFG

Yo, María José Ventura Pérez, con NIF 53728596-K, alumna de cuarto curso del Grado en Enfermería de la Universitat Jaume I, expongo que durante el curso académico **2016/2017**.

- He superado al menos 168 créditos ECTS de la titulación
- Cuento con la evaluación favorable del proceso de elaboración de mi TFG.

Por estos motivos, solicito poder depositar y defender mi TFG titulado “Influencia de la Diabetes Mellitus tipo II en la enfermedad de Alzheimer”, tutelado por el profesor Martín José Flores Saldaña, defendido en lengua española, en el período de **31 de mayo, 2017**.

Firmado: María José Ventura Pérez

Castellón de la Plana, a 16 de mayo de 2017

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero darle las gracias a mi familia, por haber sido mi gran apoyo durante todo este camino y por ofrecerme su ayuda en cada momento. Entre los que ya no están, a mi padre, porque sé que haya donde esté siempre cuida de mí y me da fuerzas para seguir adelante. Mi logro también es el de ellos y esto ha sido una de mis mayores motivaciones a lo largo de todo el grado.

En segundo lugar, quiero agradecerle a mi tutor Martín, el haber confiado en mí para la realización de este trabajo, el haberme dedicado su tiempo guiándome y aconsejándome durante todo este proceso. Sin él, su ayuda y sus consejos no hubiera podido llegar hasta aquí.

Por último y, no menos importante, quiero darles las gracias a todos y cada uno de los profesores del Grado en Enfermería de la Universidad Jaume I, por su empeño y dedicación en formarme, enseñarme y transmitirme todos sus conocimientos, así como su entusiasmo por esta profesión.

Muchas gracias a todos.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

Aβ	Proteína β -Amiloide
ApoE	Apolipoproteína E
ApoE-ϵ4	Alelo ϵ 4 del gen de la Apolipoproteína E
MeSH	Medical Subjects Heading
DM	Diabetes Mellitus
DM tipo II	Diabetes Mellitus tipo II
RI	Resistencia a la insulina
EA	Enfermedad de Alzheimer
MTL	Lóbulo temporal medial

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
ABSTRACT	2
1. INTRODUCCIÓN	3
1.1. Justificación.....	6
2. OBJETIVOS	6
2.1. Objetivo principal	6
2.2. Objetivos específicos	6
3. METODOLOGÍA	7
3.1. Formulación de la pregunta de investigación.....	7
3.2. Estrategia de búsqueda.....	8
3.2.1. Descriptores utilizados.....	8
3.2.2. Bases de datos consultadas.....	9
3.3. Criterios de selección para la recopilación de artículos.....	9
3.3.1. Criterios de inclusión	9
3.3.2. Criterios de exclusión	10
3.4. Valoración de la calidad metodológica	10
3.5. Limitaciones en el estudio	10

4.	RESULTADOS.....	11
4.1.	Resultados de la estrategia de búsqueda	11
4.2.	Estudios excluidos	13
4.3.	Características de los estudios incluidos	14
4.4.	Valoración de la calidad metodológica	17
5.	DISCUSIÓN	20
6.	CONCLUSIONES	22
7.	BIBLIOGRAFÍA	23
8.	ANEXOS	29
8.1.	Anexo 1: Objetivos y características metodológicas de los estudios.....	29

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Pregunta PIO.....	8
Tabla 2. Descriptores DeCS y MeSH.	8
Tabla 3. Resultados de las bases de datos.	12
Tabla 4. Motivos de exclusión de los artículos en la estrategia de búsqueda.	13
Tabla 5. Características de los artículos seleccionados.....	15
Tabla 6. Resultados check-list STROBE	18
Tabla 7. Objetivos y características metodológicas de los estudios incluidos.	29

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Tipo de estudios incluidos.	14
Gráfico 2. Porcentajes según los puntos cumplidos	17
Gráfico 3. Flujograma de la revisión.	19

RESUMEN

Introducción: El Alzheimer es una de las enfermedades neurodegenerativas más duras y que más miedo e incertidumbre crean en la sociedad. Entre las enfermedades metabólicas vinculadas se encuentra la Diabetes Mellitus tipo II. En este aspecto enfermería podría tener una importante labor en su prevención mediante la valoración y seguimiento de sujetos diabéticos.

Objetivos: Determinar si los pacientes con Diabetes Mellitus tipo II tienen más riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer.

Metodología: Se realizó una revisión integradora de la literatura mediante los descriptores seleccionados en MeSH. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos: PubMed, Scopus, CINAHL y ProQuest Central. Se aceptaron los estudios llevados a cabo en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II y aquellos que trataran sobre el mecanismo de la resistencia a la insulina en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.

Resultados: 10 estudios fueron incluidos tras llevar a cabo los procesos de selección.

Conclusiones: Apoyamos la línea de estudios que avalan la correlación existente entre la Diabetes Mellitus tipo II y el aumento en el riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer mediado por la resistencia a la insulina.

Palabras clave: Diabetes Mellitus tipo II, resistencia a la insulina, enfermedad de Alzheimer.

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's is one of the hardest neurodegenerative diseases and the most fear and uncertainty they create in society. Diabetes mellitus type II is among the metabolic diseases linked. In this aspect nursing could have an important work in its prevention through the evaluation and monitoring of diabetic subjects.

Objective: To determine if patients with type II diabetes mellitus are at higher risk of developing Alzheimer's disease.

Methodology: An integrative review of the literature was made using the descriptors selected in MeSH. The bibliographic search was done in the databases: PubMed, Scopus, CINAHL and ProQuest Central. We accepted the studies carried out in patients with Type II Diabetes Mellitus and those who dealt with the mechanism of insulin resistance in the development of Alzheimer's disease.

Results: 10 studies were included after carrying out the selection processes.

Conclusions: We support the line of studies that support the correlation between Type II Diabetes Mellitus and the increased risk of Alzheimer's disease mediated by insulin resistance.

Key words: Diabetes Mellitus type 2, insulin resistance, Alzheimer disease.

1. INTRODUCCIÓN

El Alzheimer es una de las enfermedades neurodegenerativas más duras y con mayor prevalencia en la vejez⁽¹⁾. Se trata del tipo de demencia más común (50-70% de los casos)⁽²⁾, caracterizado por una evolución lenta y por una pérdida progresiva de la memoria, la orientación, el juicio y el lenguaje, afectando a su forma de relacionarse con el entorno y a la capacidad para realizar las actividades de la vida diaria⁽³⁾.

La persona que sufre esta enfermedad pierde poco a poco su autonomía requiriendo cuidados progresivamente mayores a medida que avanza la enfermedad y una atención continua durante la mayor parte del día. Este hecho afecta de manera negativa a la calidad de vida de los pacientes y las familias o cuidadores, limitando su libertad y el disfrute de una vida plena⁽⁴⁾.

En el año 2015, de 30 a 48 millones de personas en todo el mundo padecían la enfermedad de Alzheimer⁽⁵⁾. En España, en el año 2013 habían 1.500.000 personas afectadas por esta enfermedad, con una prevalencia de un 7% para los mayores de 65 años, incrementándose hasta el 50% para los mayores de 80 años⁽²⁾.

Se espera que para el año 2050 los casos de Alzheimer aumenten a 106.8 millones en todo el mundo⁽⁶⁾.

A nivel histológico, las características de la enfermedad de Alzheimer son la presencia de acumulaciones de placas neuríticas y ovillos neurofibrilares, responsables de las lesiones neuropatológicas⁽⁷⁾. Las placas neuríticas o placas seniles están formadas por depósitos anormales de proteína β -Amiloide ($A\beta$). Por otro lado, los ovillos neurofibrilares son agregados que se depositan en el citoplasma neuronal. Estos agregados contienen principalmente proteínas tau hiperfosforiladas⁽⁸⁾. Además, la EA también se caracteriza por una pérdida sináptica, muerte neuronal y atrofia cerebral⁽⁶⁾.

Se cree que la progresión clínica de la enfermedad de Alzheimer comprende una fase presintomática de hasta 10 años caracterizada por la deposición de placas neuríticas, seguida de una fase sintomática de hasta 10 años, durante la cual se produce la formación de los ovillos neurofibrilares⁽⁹⁾.

Uno de los factores asociados más intensamente a un mayor riesgo de padecer Alzheimer es el gen de la Apolipoproteína E (ApoE), donde el alelo $\epsilon 4$ ha demostrado ser el factor de riesgo genético más importante⁽¹⁰⁻¹³⁾.

Numerosas investigaciones se encuentran actualmente analizando la posible correlación entre esta enfermedad y ciertas enfermedades crónicas que podrían aumentar el riesgo de sufrir una declinación cognitiva que derive en el Alzheimer^(14,15). Entre las enfermedades metabólicas más vinculadas con el Alzheimer se encuentra la Diabetes Mellitus tipo II, que además, es común en estos pacientes como patología concomitante^(12,16,17).

La Diabetes Mellitus tipo II es un tipo de diabetes que presenta grados variables de déficit insulínico y resistencia periférica a la acción de la insulina. Corresponde a aproximadamente el 90% de los adultos diabéticos⁽¹⁸⁾. La resistencia a la insulina es un estado patológico en el que a pesar de que los niveles de insulina son normales o elevados, los tejidos no responden a sus efectos⁽¹⁹⁾.

Actualmente afecta a 382 millones de personas en todo el mundo y se estima que para el año 2035 este número se incremente a 600 millones debido al crecimiento de la población, el aumento de la esperanza de vida y a la creciente prevalencia de la obesidad y la inactividad física⁽²⁰⁾. En España, la prevalencia total de Diabetes Mellitus tipo II en el año 2012 fue de 5.301.314 de personas⁽²¹⁾.

Un estilo de vida poco saludable, la falta de actividad física y una nutrición inadecuada puede aumentar la prevalencia de la DM tipo II⁽²²⁾.

La insulina no solo participa en la homeostasis de la glucosa periférica sino que también participa en regulación del metabolismo de la glucosa cerebral⁽²³⁾ y estimula las enzimas clave para la producción de acetilcolina, un neurotransmisor necesario en el procesamiento cognitivo y la memoria⁽¹⁶⁾. Además, favorece el aprendizaje y la memoria a largo plazo⁽¹⁷⁾.

Se cree que la resistencia a la insulina periférica debido a la disfunción de las células β de los islotes de Langerhans en el páncreas, se corresponde fuertemente con la resistencia a la insulina cerebral debido a la reducción del transporte de insulina en el cerebro a través de la barrera hematoencefálica, influenciando de esta forma, en la función cognitiva de los pacientes^(22,23).

Otra de las funciones importantes de la insulina a nivel cerebral es la regulación de los niveles de la proteína $A\beta$, aumentando su transporte y secreción hacia la brecha sináptica, además, reduce la fosforilación de tau, por lo que la resistencia a la insulina puede conducir a una menor eliminación de la proteína $A\beta$ y a la hiperfosforilación de tau, resultando peligroso para las neuronas^(19,24).

La insulina actúa a través de sus receptores que están ampliamente distribuidos en el cerebro con densidades variables en diferentes áreas, encontrándose la concentración más alta en la corteza cerebral, el hipocampo, el cerebelo y el hipotálamo⁽²⁴⁾. El hipocampo es una región fundamentalmente involucrada en la adquisición y consolidación de los recuerdos⁽²²⁾, por lo tanto también podría verse involucrado a causa de la RI⁽⁶⁾.

La interacción entre la Diabetes Mellitus tipo II y el alelo ApoE- $\epsilon 4$ aumenta todavía más el riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer. La frecuencia de dicho alelo es significativamente mayor ante la resistencia a la insulina y esta relación también se ha asociado con una mayor presencia de ovillos neurofibrilares y placas amiloides^(10,11,17).

Existe una hipótesis de que el Alzheimer es una enfermedad de naturaleza metabólica similar a la Diabetes Mellitus por lo que algunos autores la denominan **Diabetes Mellitus tipo III** o **estado de resistencia a la insulina cerebral**. La acumulación de la proteína β -Amiloide también contribuye a la resistencia a la insulina, lo que comporta una disminución de la insulina efectiva cerebral, dañando de esta manera la función cognitiva^(6,17,22,25).

1.1. Justificación:

El Alzheimer es una de las enfermedades que más miedo e incertidumbre crean en la sociedad debido, en parte, a que se desconoce cuáles son sus desencadenantes y a que no existe un tratamiento eficaz para detener su progresión. Es importante dar a conocer que los pacientes con Diabetes Mellitus tipo II podrían tener un riesgo adicional de padecer dicha enfermedad. En este aspecto enfermería podría tener un papel importante en su prevención, mediante la valoración y el seguimiento de los pacientes diabéticos.

La realización de la presente revisión integradora responde a la necesidad de determinar el vínculo existente entre la Diabetes Mellitus tipo II y la enfermedad de Alzheimer, ya que son dos enfermedades que afectan a la salud integral y a la calidad de vida de las personas que la padecen.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo principal:

Determinar si los pacientes con Diabetes Mellitus tipo II tienen más riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer.

2.2. Objetivos específicos:

- Determinar si la resistencia a la insulina actúa como enlace entre la Diabetes Mellitus tipo II y el Alzheimer.
- Determinar si existe alguna prueba diagnóstica para la detección temprana del Alzheimer en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II.

3. METODOLOGÍA

El presente trabajo se trata de una revisión integradora de la literatura, en la que se pretende realizar un análisis de la evidencia científica disponible sobre la relación existente entre la Diabetes Mellitus tipo II, la resistencia a la insulina y la enfermedad de Alzheimer.

Las pasos a seguir en esta revisión son los siguientes: Formulación de la pregunta de investigación, estrategia de búsqueda bibliográfica, definición de los criterios de inclusión y exclusión, análisis crítico de la literatura, limitaciones al realizar la búsqueda, interpretación de los resultados y presentación de la evidencia encontrada.

3.1. Formulación de la pregunta de investigación:

El primer paso para realizar y dirigir esta revisión consistió en formular la pregunta de investigación que se deseaba responder. Para ello, se realizó una primera búsqueda general en distintas bases de datos con el objetivo de especificar qué tipo de Diabetes Mellitus tiene mayor prevalencia en la aparición de la Enfermedad de Alzheimer y porqué.

Dicha búsqueda se realizó mediante los descriptores MeSH Diabetes Mellitus y Alzheimer Disease y el operador booleano AND (**Diabetes Mellitus AND Alzheimer disease**) en la que se determinó que la Diabetes Mellitus tipo II y la resistencia a la insulina se asociaban con un riesgo creciente de desarrollar Alzheimer.

Una vez aclarado este punto, la estrategia de búsqueda se desarrolló en base a la siguiente pregunta de investigación, con estructura Población-Intervención-Resultados (PIO) por sus siglas en inglés:

En pacientes con Diabetes Mellitus tipo II, ¿La resistencia a la insulina, es un factor precipitante en el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer? (Tabla 1).

Tabla 1. Pregunta PIO.

P	En pacientes con Diabetes Mellitus tipo II
I	La resistencia a la insulina
O	Es un factor precipitante en el desarrollo la enfermedad de Alzheimer

3.2. Estrategia de búsqueda:

3.2.1. Descriptores utilizados:

La estrategia de búsqueda se inició seleccionando las palabras clave del tema a tratar. Con el fin de aplicar una terminología común, dichas palabras clave se comprobaron en la base de Descriptores en Ciencias de la Salud (DeSC) y en el Medical Subjects Heading (MeSH). Los descriptores utilizados fueron: Diabetes Mellitus type 2, Insulin Resistance, Alzheimer disease (Tabla 2).

Tabla 2. Descriptores DeCS y MeSH.

DeCS	MeSH
Diabetes Mellitus tipo II	Diabetes Mellitus type 2
Resistencia a la insulina	Insulin Resistance
Enfermedad de Alzheimer	Alzheimer Disease

La cadena de búsqueda se formuló conectando los descriptores del tesaurus Medical Subject Headings (MeSH) entre sí mediante el operador booleano AND de la siguiente forma:

Diabetes mellitus type 2 AND insulin resistance AND Alzheimer disease

3.2.2. Bases de datos consultadas:

Las búsquedas se realizaron en las siguientes cuatro bases de datos: Pubmed, Scopus, CINAHL y ProQuest Central, en el periodo comprendido entre los meses de febrero, marzo y abril de 2017.

Los limitadores utilizados en las distintas bases de datos fueron:

- **Pubmed:** Fecha de publicación en los últimos 5 años, estudios con humanos y texto completo libre.
- **Scopus:** Fecha de publicación entre los años 2011 y 2016 y descriptores en palabras clave, título y resumen.
- **CINAHL/EBSCO:** Fecha de publicación entre los años 2011 y 2016, humano, texto completo y descriptores en el título.
- **ProQuest Central:** Fecha de publicación entre los años 2011 y 2016, descriptores en título y texto completo.

3.3. Criterios de selección para la recopilación de artículos:

3.3.1. Criterios de inclusión:

- **Tipo de población a estudio:** Estudios llevados a cabo con pacientes con Diabetes Mellitus tipo II, diagnosticada durante el estudio o prediabéticos y pacientes con Alzheimer, con independencia del sexo, edad o raza.
- **Tipo de estudios:** Revisiones, ensayos controlados aleatorios, ensayos clínicos controlados, estudios cuasi-experimentales, estudios de series de tiempo interrumpido, estudios longitudinales y transversales, prospectivos y retrospectivos con carácter descriptivo o analítico.
- **Tipo de intervención:** Se seleccionaran solo aquellos artículos que vinculen la Diabetes Mellitus tipo II y/o la resistencia a la insulina con la enfermedad de Alzheimer y aquellos que consideren su prevención, diagnóstico o tratamiento.
- Artículos publicados con un horizonte temporal entre los años 2011 y 2016 para obtener la mejor evidencia actual sobre el tema.
- Artículos en inglés o en español de los que se pueda obtener el texto completo.

3.3.2. Criterios de exclusión:

- **Tipo de población a estudio:** Se excluirán aquellos artículos que no especifiquen el tipo de demencia o consideren otros tipos de demencia diferentes al Alzheimer, así como aquellos que no especifiquen el tipo de Diabetes Mellitus o no sea la tipo II. También se excluirán todos aquellos estudios no desarrollados con humanos.
- **Tipo de estudios:** Aquellos que no sean los descritos en los criterios de inclusión citados.
- **Tipo de intervención:** Estudios que no vinculen la Diabetes Mellitus tipo II y/o la resistencia a la insulina con la Enfermedad de Alzheimer.
- Artículos que no se puedan recuperar así como aquellos que se encuentren repetidos en las distintas bases de datos, publicados en fecha anterior al año 2011 y en otro idioma diferente al inglés o al español.

3.4. Valoración de la calidad metodológica:

Aunque no es una herramienta para evaluar la calidad de los estudios observacionales, se utilizó la lista STROBE, constituida por 22 puntos a tener en cuenta en la comunicación de estudios de cohortes, estudios de casos y controles y estudios transversales⁽²⁶⁾.

3.5. Limitaciones en el estudio:

Tras una primera búsqueda en la no se obtuvieron los resultados esperados, se procedió a ampliar la fecha de publicación a los últimos 10 años incluyendo también el año 2017, pero los datos obtenidos no fueron relevantes. Por este motivo, se optó por continuar con la fecha de publicación en los últimos 5 años y reformular la cadena de búsqueda de maneras distintas, incluso con diferentes descriptores (hyperglycemia, glucose metabolism disorders, cognitive dysfunction, mild cognitive impairment) para realizar nuevas búsquedas con el fin de ampliar la información y poder reportarla a este estudio. Finalmente, se decidió emplear los mismos descriptores pero utilizando también el operador booleano OR, quedando la cadena de búsqueda de la siguiente forma:

Diabetes Mellitus type 2 AND insulin resistance AND Alzheimer disease OR

Diabetes Mellitus type 2 OR insulin resistance AND Alzheimer disease

4. RESULTADOS

4.1. Resultados de la estrategia de búsqueda:

Tras obtener la cadena de búsqueda, se procedió a realizar la búsqueda en las cuatro bases de datos seleccionadas: Pubmed, Scopus, Cinahl y ProQuest Central obteniendo un total de 125.476 artículos.

En la base de datos Pubmed, el número de artículos encontrados en una primera búsqueda sin restricciones fue de 965. Tras aplicar el límite temporal de artículos publicados en los últimos 5 años, el número de referencias fue de 537. Posteriormente, se añadió un nuevo limitador para obtener solo estudios con humanos, dando como resultado un total de 376 artículos. Para intentar disminuir dicho resultado, se aplicó un nuevo limitador en el que el texto completo fuera libre, obteniendo un resultado final de 149 artículos.

En la base de datos Scopus, el número de artículos encontrados tras realizar una primera búsqueda sin restricciones fue de 9.581. Posteriormente, se utilizó el límite temporal seleccionado los artículos publicados entre los años 2011 y 2016, dando como resultado un total de 5.941 artículos. Una vez aplicados estos dos filtros y como consecuencia del elevado número de resultados obtenidos se decidió añadir un nuevo limitador en el que los descriptores se encontraran en las palabras clave, título o resumen, obteniendo un resultado final de 276 artículos.

En la base de datos CINAHL, se obtuvo un primer resultado de 30.102 artículos, tras aplicar el limitador temporal (2011-2016), el resultado fue de 12.215 artículos. Para reducir el número de referencias obtenidas se decidió introducir un nuevo limitador en el que los descriptores se encontraran en el título, obteniendo de esta forma 1.311 resultados. Al introducir el limitador humano, el número de artículos obtenidos se redujo a 664. Por último, se utilizó el limitador texto completo, obteniendo un total de 48 artículos.

Por último, en la base de datos ProQuest Central, el número de resultados encontrados en una primera búsqueda sin limitadores fue de 84.828. Tras aplicar el limitador temporal para seleccionar aquellos artículos publicados entre los años 2011 y 2016, se obtuvieron 37.235 resultados. Debido al elevado número de resultados obtenidos, se decidió introducir un segundo limitador en el que los descriptores se encontraran en el título, obteniendo un resultado final de 62 artículos. Por último, se utilizó el limitador texto completo, obteniendo un total de 58 artículos.

El resultado final entre todas las bases de datos después de aplicar los filtros fue de 531 artículos (Tabla 3).

Tabla 3. Resultados de las bases de datos.

Base de datos	Resultados sin limitadores	Resultados con limitadores
Pubmed	965	149
Scopus	9.581	276
CINAHL	30.102	48
ProQuest Central	84.828	58
Total	125.476	531

El análisis de los artículos publicados se inicio revisando, en primer lugar, si el título guardaba relación con el tema que se pretendía estudiar, posteriormente se procedió a la lectura del contenido de los resúmenes y finalmente a su selección en base a si cumplían con los criterios de inclusión anteriormente mencionados.

4.2. Estudios excluidos

Un 96% de los artículos (n= 509) fueron descartados por no ajustarse a los criterios de inclusión seleccionados. Los motivos se especifican en la Tabla 4.

Tabla 4. Motivos de exclusión de los artículos en la estrategia de búsqueda.

Razones de exclusión	Nº de artículos excluidos	
	Número	Porcentaje
Artículos repetidos en las distintas bases de datos	65	13%
Literatura relacionada, pero no son estudios científicos ni revisiones	117	23%
Estudios relacionados pero no desarrollados con humanos (ratones, células)	48	9%
Vinculan otros mecanismos diferentes a la Diabetes Mellitus tipo II y/o la resistencia a la insulina en el desarrollo de la EA	14	3%
Estudios diferentes al tema tratado	109	21%
No se pudieron recuperar	20	4%
No son estudios ni revisiones ni se ajustan a nuestros criterios	130	26%
Idioma diferente al inglés o al español	3	0,60%
Incluyen otros tipos enfermedades neurodegenerativas, otros tipos de demencia o no la especifican	3	0,60%
Total	509	100,2%

22 artículos fueron seleccionados para la lectura a texto completo, tras la cual se excluyeron 12 más, quedando un total de 10 artículos para realizar la lectura reflexiva.

Los motivos de exclusión tras la lectura a texto completo fueron:

- No especifica el tipo de Diabetes Mellitus durante el estudio, solo se hace mención de los valores glucémicos, la RI o la intolerancia a la glucosa (n=6).
- No correlacionan los resultados obtenidos con la enfermedad de Alzheimer (n=3).
- La muestra de pacientes con DM tipo II no es representativa (7 pacientes) (n=1).
- No se especifica el tamaño de la muestra (n=1).
- No especifica los criterios de selección de los pacientes (n=1).

4.3. Características de los estudios incluidos

Los 10 estudios identificados, fueron de tipo observacional, los cuales 9 corresponden a la base de datos Pubmed y 1 a Scopus. Los objetivos y características metodológicas se especifican en el Anexo 1.

Gráfico 1. Tipo de estudios incluidos.

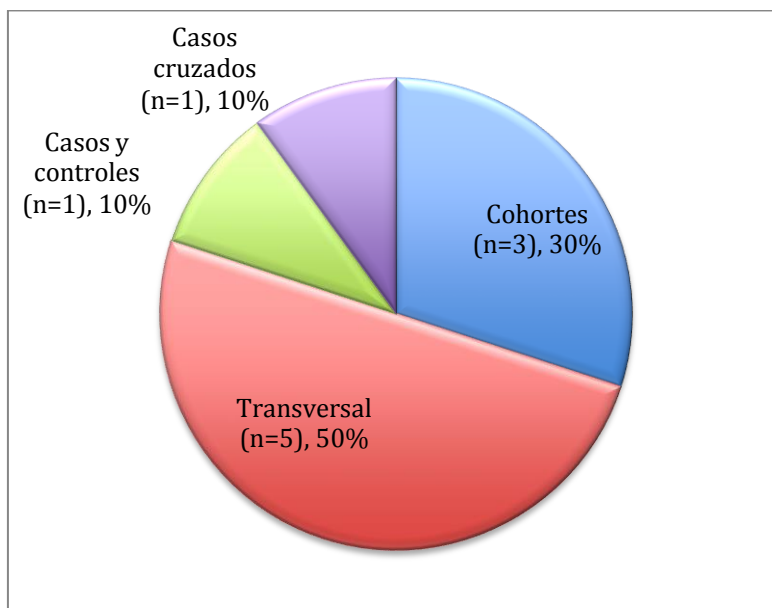


Tabla 5. Características de los artículos seleccionados.

Título	Autores	Año de publicación	Idioma	Lugar de publicación	Base de datos
Insulin resistance is associated with higher cerebrospinal fluid tau levels in asymptomatic <i>APOE</i> ϵ 4 carriers	Starks EJ, et al.	2015	Inglés	Madison	Pubmed
Brain Atrophy in Type 2 Diabetes	Moran C, et al.	2013	Inglés	Australia	Pubmed
Type 2 diabetes is associated with increased Alzheimer's disease neuropathology in ApoE ϵ 4 Carriers	Malek M, et al.	2013	Inglés	Arizona	Pubmed
The Interaction of Age and Type 2 Diabetes on Executive Function and Memory in Persons Aged 35 Years or Older	Van Eersel MEA, et al.	2013	Inglés	Países bajos (Netherlands)	Pubmed
Biomarkers for Early Diagnostic of Mild Cognitive Impairment in Type-2 Diabetes Patients: A Multicentre, Retrospective, Nested Case-Control Study	Xu ZP, et al.	2016	Inglés	China	Pubmed

Association of Insulin Resistance With Cerebral Glucose Uptake in Late Middle–Aged Adults at Risk for Alzheimer Disease	Willette AA, et al.	2015	Inglés	Wisconsin	Pubmed
Executive functions in patients with Alzheimer's disease, type 2 diabetes mellitus patients and cognitively healthy older adults	Redondo MT, et al.	2016	Inglés	Comunidad Valenciana	Scopus
Diabetes and elevated HbA1c levels are associated with brain hypometabolism but not amyloid accumulation	Roberts OR, et al.	2014	Inglés	Rochester (Inglaterra)	Pubmed
Insulin resistance predicts brain amyloid deposition in late middle-aged adults	Johnson SC, et al.	2015	Inglés	Estados Unidos	Pubmed
Insulin resistance and Alzheimer-like reductions in regional cerebral glucose metabolism for cognitively normal adults with prediabetes or early type 2 diabetes	Baker LD, et al.	2011	Inglés	Washington	Pubmed

4.4. Valoración de la calidad metodológica:

Los 10 estudios observacionales se evaluaron a través de STROBE, que consta de una lista de verificación de 22 puntos(26). De los cuales, 4 cumplieron todos los puntos del check-list y el resto no cumplieron algún punto (Tabla 6). Los puntos no cumplidos fueron:

- 1: Indique, en el título o en el resumen, el diseño del estudio con un término habitual.
- 4: Presente al principio del documento los elementos clave del diseño del estudio.
- 13: Describa el número de participantes en cada fase del estudio.
- 14: Describa las características de los participantes en el estudio.
- 21: Posibilidad de generalizar los resultados (validez externa).

Gráfico 2. Porcentajes según los puntos cumplidos

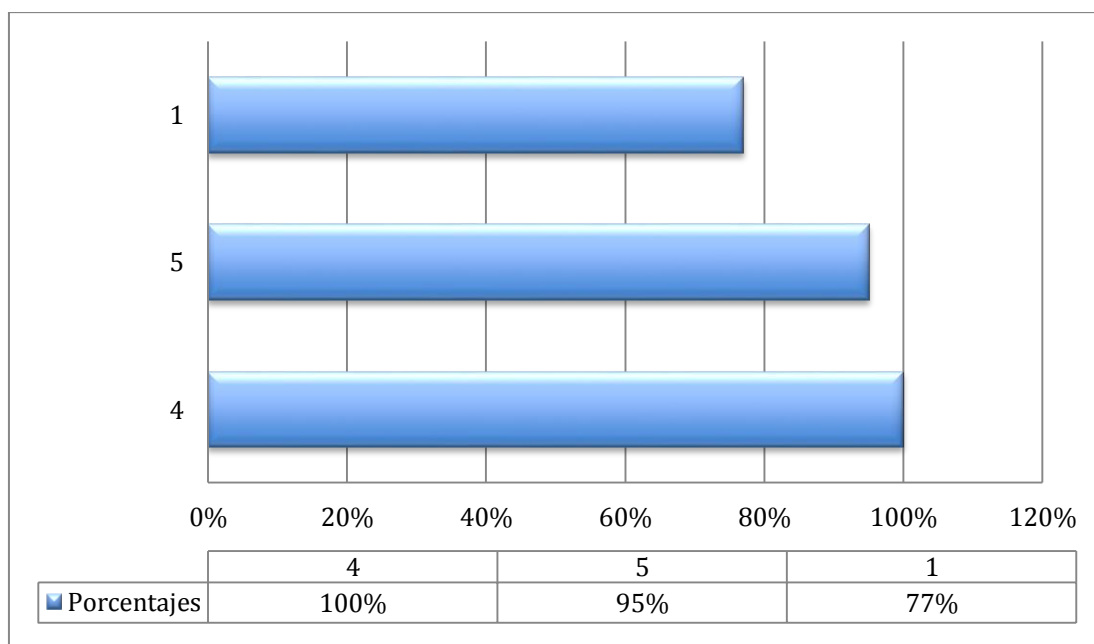
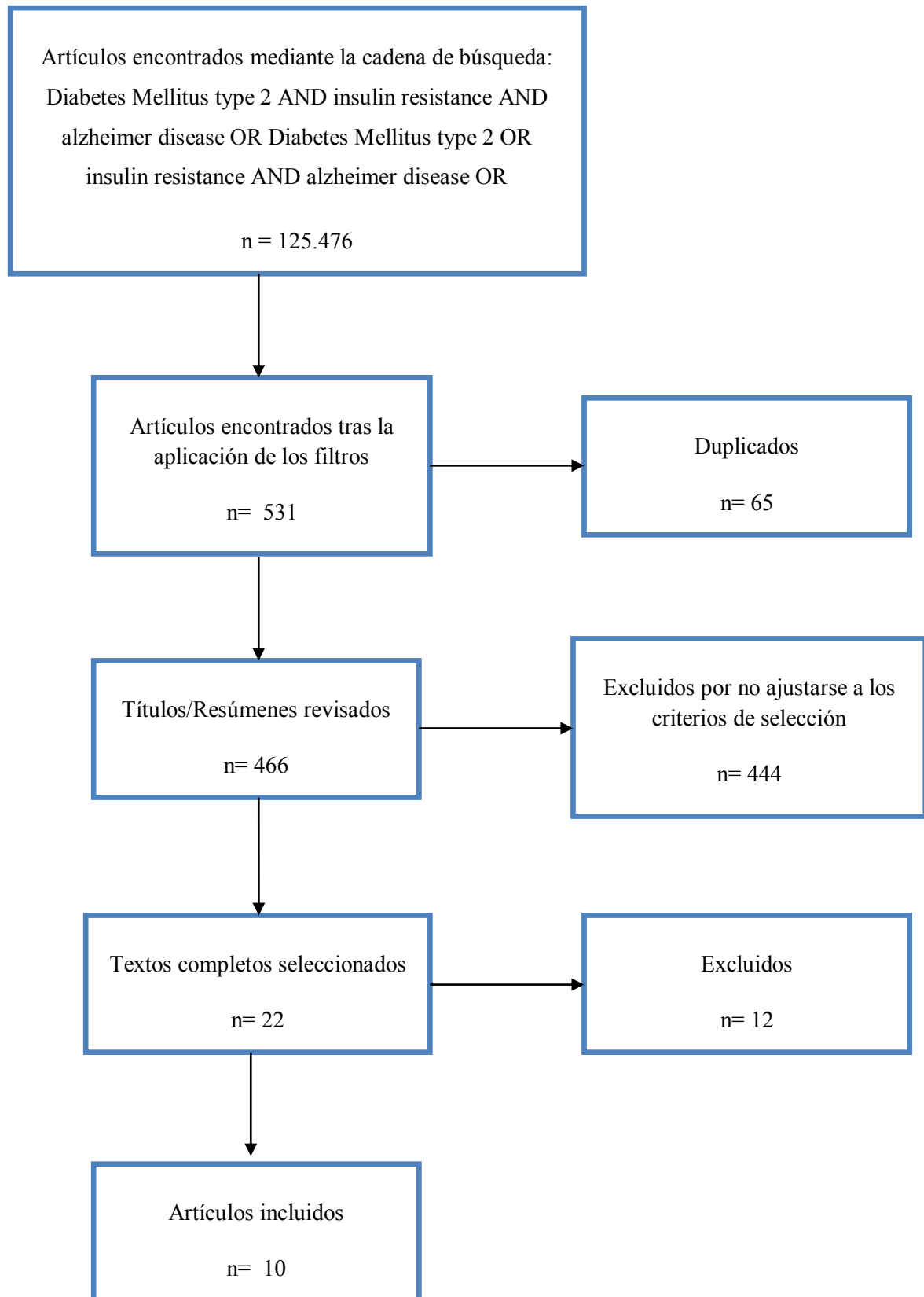


Tabla 6. Resultados check-list STROBE

STROBE	Starks EJ, et al.	Moran C, et al.	Malek M, et al.	Van Eersel MEA, et al.	Xu ZP, et al.	Willette AA, et al.	Redondo MT, et al.	Roberts OR, et al.	Johnson SC, et al.	Baker LD, et al.
Punto 1	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓
Punto 2	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Punto 3	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Punto 4	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓
Punto 5	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Punto 6	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Punto 7	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Punto 8	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Punto 9	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Punto 10	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Punto 11	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Punto 12	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Punto 13	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓
Punto 14	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓
Punto 15	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Punto 16	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Punto 17	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Punto 18	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Punto 19	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Punto 20	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Punto 21	✓	X	X	✓	✓	✓	X	X	X	X
Punto 22	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Gráfico 3. Flujograma de la revisión.



5. DISCUSIÓN

El alelo ApoE- ϵ 4 y la resistencia a la insulina se han planteado como factores de riesgo en el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer, en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II⁽²⁷⁻³⁰⁾.

En un análisis de autopsias cerebrales de casos con Alzheimer, realizado por Malek M, et al., la presencia de la Diabetes Mellitus tipo II junto con el alelo ApoE- ϵ 4 tuvo un impacto significativo en la patología de Alzheimer. Dicho alelo se asoció con una mayor carga de placas neuríticas y ovillos neurofibrilares, y este efecto fue mucho más fuerte cuando la DM tipo II estaba presente, lo que sugiere que Diabetes Mellitus tipo II y el alelo ApoE- ϵ 4 actúan sinérgicamente para exacerbar la enfermedad de Alzheimer⁽²⁷⁾.

El objetivo del estudio de Xu ZP, et al., fue el de encontrar pruebas diagnósticas que fueran útiles para prevenir la aparición de la EA en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II, en el que también reportaron que la expresión del alelo ApoE- ϵ 4 estuvo fuertemente asociada con el deterioro cognitivo en pacientes con DM tipo II, valorado mediante el Mini-Mental State Examination (MMSE) o test de Folstein, por lo que podría ser un factor genético viable para la búsqueda de pacientes con DM tipo II que tienen un alto riesgo para el Alzheimer⁽²⁸⁾.

Los resultados de estos dos estudios^(27,28) son coherentes con los hallazgos de Starks EJ, et al. En su estudio, los pacientes con riesgo genético de desarrollar Alzheimer y diabéticos tipo II, sufrieron un mayor aumento de los niveles de proteína tau en el líquido cefalorraquídeo, pero en este caso, estuvo asociado con la resistencia a la insulina⁽²⁹⁾.

En línea a los resultados descritos por Starks EJ, et al.⁽²⁹⁾, en cuanto a la resistencia a la insulina, Johnson SC, et al., encontraron que una mayor RI en pacientes con DM tipo II se asoció con un aumento de proteínas β -Amiloides en varias regiones que se afectan en la EA y que esta asociación fue independiente de los valores glucémicos⁽³⁰⁾.

En pruebas de neuroimagen como la tomografía por emisión de positrones y la resonancia magnética, un aumento de la resistencia a la insulina en pacientes con DM tipo II se asocia con un menor metabolismo de glucosa cerebral en regiones afectadas en la fase preclínica de la EA como la corteza prefrontal, temporal y parietal posteromedial^(31,32).

En el estudio de Willette AA, et al., realizado también en sujetos con DM tipo II y con riesgo genético de desarrollar Alzheimer, un nivel alto de resistencia a la insulina, se asoció con un menor metabolismo de glucosa en el lóbulo temporal medial izquierdo (MTL), además de las regiones descritas. El MTL es una zona donde aparece la sintomatología inicial de la EA. Además, el hipometabolismo del lóbulo temporal medial izquierdo, se asoció con menores puntuaciones en la valoración de la memoria inmediata, la memoria a largo plazo y el aprendizaje verbal⁽³¹⁾.

Sin embargo, según Baker LA, et al., la presencia del alelo ApoE-ε4 en sus resultados no tuvo ninguna asociación. Otro hallazgo aportado en este estudio fue que los pacientes con DM tipo II mostraron un patrón de activación generalizado durante la tarea de codificación de la memoria, en áreas que no suelen participar en una tarea cognitiva. La activación difusa o la hiperactivación de estas áreas se han observado también en adultos con EA prodrómica⁽³²⁾.

Por otro lado, Roberts OR, et al., sugirieron que el hipometabolismo de la glucosa cerebral en diabéticos tipo II no influye en la deposición de proteínas β-Amiloides⁽³³⁾.

En el estudio de Moran C, et al., los pacientes con DM tipo II mostraron una atrofia cerebral similar a la observada en pacientes con enfermedad de Alzheimer en el volumen del hipocampo, materia gris temporal, frontal y límbica, que se asoció con una función más pobre en la construcción visoespacial, la planificación, la memoria de trabajo visual y la velocidad cognitiva⁽³⁴⁾, las cuales, salvo la construcción visoespacial, pertenecen a la función ejecutiva⁽³⁵⁾.

En línea a lo descrito por Moran C, et al.⁽³⁴⁾, en los estudios realizados por de Redondo MT, et al.⁽³⁶⁾, y Van Eersel MEA, et al.⁽³⁷⁾, los pacientes DM tipo II, también mostraron deficiencias en el funcionamiento ejecutivo. Estos resultados fueron similares en la muestra de pacientes con EA a pesar del buen control glucémico de los pacientes con DM tipo II⁽³⁶⁾. Además, la presencia del alelo ApoE-ε4 no influyó⁽³⁷⁾.

6. CONCLUSIONES

En la presente revisión integradora y tras la valoración realizada, apoyamos la línea de estudios que avalan la correlación existente entre la Diabetes Mellitus tipo II y el aumento en el riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer.

La resistencia a la insulina característica de la Diabetes Mellitus tipo II promueve la formación de los ovillos neurofibrilares y placas neuríticas, así como un menor metabolismo de glucosa en áreas asociadas con el Alzheimer, por tanto, es un indicador de riesgo.

La valoración de la función ejecutiva podría incluirse dentro del seguimiento de pacientes con DM tipo II como método para realizar una detección temprana de la enfermedad de Alzheimer.

Debido a que la prevalencia de la enfermedad de Alzheimer sigue creciendo, se necesitan más investigaciones para avanzar en el conocimiento sobre las interrelaciones entre estas dos enfermedades y desarrollar herramientas para la prevención o el diagnóstico temprano de la enfermedad de Alzheimer.

También sería importante dedicar más esfuerzos en la prevención de la Diabetes Mellitus tipo II incidiendo en la educación sobre estilos de vida saludables, ya que estudios posteriores podrían determinar que verdaderamente es un factor de riesgo en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Ciudin A. Diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad de Alzheimer: una relación para no olvidar. *Endocrinol y Nutr* [Internet]. 2016 [citado el 2 de marzo de 2017]; 63(5):191–3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2015.12.004>
2. Mario Garcés. Estudio sobre las enfermedades neurodegenerativas en España y su impacto económico y social. Madrid: Universidad computense y Alianza Española de Enfermedades Neurodegenerativas. 2016 [citado el 2 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://neuroalianza.org/wp-content/uploads/Informe-NeuroAlianza-Completo-v-5-optimizado.pdf>
3. Degen C, Toro P, Schönknecht P, Sattler C, Schröder J. Diabetes mellitus Type II and cognitive capacity in healthy aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Psychiatry Res* [Internet]. 2016 [citado 2 de marzo de 2017]; 240: 42–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2016.04.009>
4. Huang NQ, Jin H, Zhou S, Shi J, Jin F. TLR4 is a link between diabetes and Alzheimer's disease. *Behav Brain Res* [Internet]. 2017 [citado el 3 de marzo de 2017]; 316:234–44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2016.08.047>
5. Donoso A. Alzheimer's disease. *Rev Chil Neuropsiquiatr* [Internet]. 2003 [citado el 5 de marzo de 2017]; 41(Supl. 2): 13–22. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272003041200003&lng=en
6. Ahmed S, Mahmood Z, Zahid S. Linking insulin with Alzheimer's disease: emergence as type III diabetes. *Neurol Sci*. 2015 [citado el 6 de marzo de 2017]; 36(10): 1763–9. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10072-015-2352-5>
7. Arrieta I, Gutierrez R. The Role of Insulin Resistance and Glucose Metabolism Dysregulation in the Development of Alzheimer's Disease. *Rev Inves Clin*. 2016 [citado el 6 de marzo de 2017]; 68:53–8. Disponible en: <http://clinicalandtranslationalinvestigation.com/abstract.php?id=79>

8. Wenk GL. Neuropathologic changes in Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry*. 2003 [citado el 9 de marzo de 2017]; 64(Suppl. 9):7–10. Disponible en: <http://faculty.psy.ohio-state.edu/wenk/documents/JClinPsychiatry2003.pdf>
9. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. *Lancet* [Internet]. 2011 [citado el 9 de marzo de 2017]; 377(9770):1019–31. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61349-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61349-9)
10. Mittal K, Katare DP. Shared links between type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease: A review. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2016 [citado el 12 de marzo de 2017]; 10(2):1–6. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1871402115300709>
11. Yang Y, Song W. Molecular links between Alzheimer's disease and diabetes mellitus. *Neuroscience* [Internet]. 2013 [citado el 13 de marzo de 2017]; 250:140–50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.07.009>
12. Jagua A, Ávila V. Insulina y Enfermedad de Alzheimer: Una diabetes tipo 3? *Rev Fac Med* [Internet]. 2007 [citado el 13 de marzo de 2017]; 55(1):66-70. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-00112007000100009
13. Jayaraman A, Pike CJ. Alzheimer's disease and type 2 diabetes: multiple mechanisms contribute to interactions. *Curr Diab Rep*. 2014 [citado el 16 de marzo de 2017]; 14(4):476. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11892-014-0476-2>
14. Li W, Wang T, Xiao S. Type 2 diabetes mellitus might be a risk factor for mild cognitive impairment progressing to Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016 [citado el 16 de marzo de 2017]; 12:2489–95. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5047733/>
15. Hao K, Di Narzo AF, Ho L, Luo W, Li S, Chen R, et al. Shared genetic etiology underlying Alzheimer's disease and type 2 diabetes. *Mol Aspects Med* [Internet]. 2015 [citado el 20 de marzo de 2017]; 43–44:66–76. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mam.2015.06.006>

16. Hammaker BBG. More than a Coincidence : Could Alzheimer's Disease Actually Be Type 3 Diabetes? ADHA. 2014 [citado el 20 de marzo de 2017]; 28(9):16-18. Disponible en: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=e54742f5-519f-4f8c-b871-a16ffcca840c%40sessionmgr4010&vid=5&hid=4114>
17. Formiga F, Reñe R, Pérez M. Demencia y diabetes: relación casual o causal? Med Clin. 2015 [citado el 20 de marzo de 2017]; 144(4):176–80. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-demencia-diabetes-relacion-casual-o-S0025775314001195>
18. Zerbitzu EJA. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008 [citado el 21 de marzo de 2017]. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_429_Diabetes_2_Osteba_resum.pdf
19. Aulston B, Otero GL, Aboud Z, Glazner GW. Alzheimer's Disease and Diabetes. En: Zerr I. Understanding Alzheimer's Disease. Canada: InTech; 2013 [citado el 21 de marzo de 2017]. Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/understanding-alzheimer-s-disease/alzheimer-s-disease-and-diabetes>
20. De Felice FG, Ferreira ST. Inflammation, defective insulin signaling, and mitochondrial dysfunction as common molecular denominators connecting type 2 diabetes to Alzheimer Disease. Diabetes. 2014 [citado el 21 de marzo de 2017]; 63(7):2262–72. Disponible en: <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/diabetes/63/7/2262.full.pdf>
21. Fondo europeo de desarrollo regional, ciberdem, sociedad española de diabetes. Prevalencia de la Diabetes en España. [citado el 21 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.adc.cat/not/not-271.pdf>
22. De Felice FG. Alzheimer's disease and insulin resistance : translating basic science into clinical applications. J Clin Invest. 2013 [citado el 22 de marzo de 2017]; 123(2):531–9. Disponible en: <http://www.jci.org/articles/view/64595/pdf>

23. Ma L, Wang J, Li Y. Insulin resistance and cognitive dysfunction. Clin Chim Acta [Internet]. 2015 [citado el 22 de marzo de 2017]; 444:18–23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2015.01.027>
24. Medhi B, Chakrabarty M. Insulin resistance: An emerging link in Alzheimer's disease. Neurol Sci. 2013 [citado el 22 de marzo de 2017]; 34(10):1719–25. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10072-013-1454-1>
25. De la Monte SM. Type 3 diabetes is sporadic Alzheimer-s disease: Mini-review. Eur Neuropsychopharmacol [Internet]. 2014 [citado el 26 de marzo de 2017]; 24(12):1954–60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.06.008>
26. Von E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotzsche PC, Vandenbroucke JP. Directrices para comunicación de estudios observacionales. Gac Sanit [Internet]. 2008 [citado el 27 de marzo de 2017]; 22(2):144:150. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-91112008000200011
27. Malek M, Beach T, Obradov A, Sue L, Belden C, Davis K, et al. Increased Alzheimer's disease neuropathology is associated with type 2 diabetes and ApoE ε.4 carrier status. Curr Alzheimer Res [Internet]. 2013 [citado el 15 de abril de 2017]; 10(6):654–9. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4105218&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
28. Xu ZP, Yang SL, Zhao S, Zheng CH, Li HH, Zhang Y, et al. Biomarkers for Early Diagnostic of Mild Cognitive Impairment in Type-2 Diabetes Patients: A Multicentre, Retrospective, Nested Case-Control Study. EBioMedicine. 2016 [citado el 10 de abril de 2017]; 5:105–13. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352396416300457>

29. Starks EJ, Patrick J, Hoscheidt SM, Racine AM, Carlsson CM, Zetterberg H, et al. Insulin Resistance is Associated with Higher Cerebrospinal Fluid Tau Levels in Asymptomatic APOE ϵ 4 Carriers. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2015 [citado el 5 de abril de 2017]; 46(2):525–33. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4583335&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
30. Johnson SC, Willette AA, Birdsill AC, Sager MA, Christian B, Baker LD, et al. Insulin resistance predicts brain amyloid deposition in late middle-aged adults. *Alzheimer's Dement* [Internet]. 2015 [citado el 20 de abril de 2017]; 11(5):504–10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2014.03.011>
31. Willette AA, Bendlin BB, Starks EJ, Birdsill AC, Johnson SC, Christian BT, et al. Association of Insulin Resistance With Cerebral Glucose Uptake in Late Middle-Aged Adults at Risk for Alzheimer Disease. *JAMA Neurol* [Internet]. 2015 [citado el 10 de abril de 2017]; 72(9):1013–20. Disponible en: <http://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2398420>
32. Baker LD, Cross DJ, Minoshima S, Belongia D, Watson GS, Craft S. Insulin resistance and Alzheimer-like reductions in regional cerebral glucose metabolism for cognitively normal adults with prediabetes or early type 2 diabetes. *Arch Neurol* [Internet]. 2011 [citado el 20 de abril de 2017]; 68(1):51–7. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=20837822%5Cnhttp://archneur.ama-assn.org/cgi/reprint/68/1/51.pdf
33. Roberts OR, Knopman DV, Cha RT, Mielke M et al. Diabetes and elevated HbA1c levels are associated with brain hypometabolism but not amyloid accumulation. *J Nucl Med*. 2008 [citado el 17 de abril de 2017]; 144(5):724–32. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4011952/>
34. Moran C, Phan TG, Chen J, Blizzard L, Beare R, Venn A, et al. Brain atrophy in type 2 diabetes: Regional distribution and influence on cognition. *Diabetes Care*. 2013 [citado el 15 de abril de 2017]; 36(12):4036–42. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/content/36/12/4036.long>

35. Flores JC. Neuropsicología de Lóbulos Frontales, Funciones Ejecutivas y Conducta Humana. *Rev Neuropsicol Neuropsiquiatría y Neurociencias*. 2008 [citado el 22 de abril de 2017]; 8(1):47–58. Disponible en: http://neurociencias.udea.edu.co/revista/PDF/REVNEURO_vol8_num1_7.pdf
36. Redondo MT, Beltrán JL, Reales JM, Ballesteros S. Executive functions in patients with Alzheimer's disease, type 2 diabetes mellitus patients and cognitively healthy older adults. *Exp Gerontol* [Internet]. 2016 [citado el 6 de marzo de 2017]; 83:47–55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2016.07.013>
37. Van Eersel MEA, Joosten H, Gansevoort RT, Dullaart RPF, Slaets JPJ, Izaks GJ. The interaction of age and type 2 diabetes on executive function and memory in persons aged 35 years or older. *PLoS One*. 2013 [citado el 7 de abril de 2017]; 8(12). Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0082991>

8. ANEXOS

8.1. Anexo 1.

Tabla 7. Objetivos y características metodológicas de los estudios incluidos.

Título	Objetivo	Tipo de estudio	Participantes	Pruebas diagnósticas
Insulin resistance is associated with higher cerebrospinal fluid tau levels in asymptomatic APOE-ε4 carriers	Examinar la relación de los marcadores de resistencia a la insulina (IR) y líquido cefalorraquídeo (LCR) en pacientes asintomáticos de edad media con factores de riesgo para la EA con el fin de examinar la contribución de la IR en el desarrollo de la EA en la fase preclínica	Estudio de cohortes	113 adultos asintomáticos de mediana edad (edad media = 60 años) Clasificados como FH positivo o FH negativo en función de si tenían antecedentes por parte de padres con EA confirmada mediante autopsia	<ul style="list-style-type: none"> - Punción lumbar para extracción de líquido cefalorraquídeo - Extracción de sangre en ayunas para niveles de glucosa e insulina - La presencia de Diabetes Mellitus tipo II se evaluó revisando los registros de medicación y usando los criterios de American Diabetes Association, donde los participantes con glucosa en ayunas superior a 125 mg / dL fueron enmarcados como diabéticos tipo 2. - Genotipificación APOE-ε4. - Evaluación del modelo homeostático o Índice HOMA (Homeostatic Model Assessment): Método utilizado para cuantificar la resistencia a la insulina y el porcentaje remanente de células beta.

Brain Atrophy in Type 2 Diabetes	Examinar la distribución de la atrofia cerebral en ancianos con DM tipo II	Estudio transversal	350 personas en el grupo de DM tipo II y 363 en el grupo de comparación (edad media 60 años)	<ul style="list-style-type: none"> - Resonancia Magnética. - Escala de inteligencia de Weschler, test de aprendizaje verbal de Hopkins, controlled Oral Word Association Test (COWAT), Victoria Stroop Test, Rey osterrieth complex figure test (RCFT).
Type 2 diabetes is associated with increased Alzheimer's disease neuropathology in ApoE-ε4 carriers	Examinar los efectos de la DM tipo II sobre la patología de la EA en sujetos con EA confirmados neuropatológicamente con y sin DM tipo II	Estudio de cohortes	<p>322 casos con EA sin DM tipo II y 40 casos con EA y DM tipo II</p> <p>Los casos de DM tipo II se clasificaron en ApoE-ε4 portadores y ApoE-ε4 no portadores. Hubo 22 portadores ApoE-ε4 y 17 ApoE ε4-no portadores (n = 39) los datos ApoE no estaban disponibles para 1 caso</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Análisis de autopsias cerebrales. - Se obtuvieron puntuaciones de la placa amiloide cerebral global y de la carga de ovillos neurofibrilares mediante la suma de estimaciones de densidad semicuantitativas y se compararon las puntuaciones de las regiones frontal , temporal , parietal, hipocampo y entorrenal entre los casos DM tipo II + y DM tipo II. - Genotipificación ApoE: Extracción ADN de tejido crebeloso fijo mediante precipitación con isopropanol.

The Interaction of Age and Type 2 Diabetes on Executive Function and Memory in Persons Aged 35 Years or Older	Investigar la asociación de la DM tipo II con la función cognitiva en una gran muestra comunitaria de personas de 35 años o más	Estudio transversal	<p>La muestra total incluyó 4.135 participantes de los cuales 264 personas tenían DM tipo II (edad media 50 años)</p> <p>Los participantes fueron categorizados en ApoE-ε4 portadores o no portadores</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ruff Figural Fluency Test (RFFT): Función ejecutiva, - Visual Association Test (VAT): Memoria. - Reacción en cadena de polimerasa (PCR) después de la extracción de ADN de una muestra de sangre: Genotipificación de la apolipoproteína E.
Biomarkers for Early Diagnostic of Mild Cognitive Impairment in Type-2 Diabetes Patients: A Multicentre, Retrospective, Nested Case-Control Study	Establecer la precisión diagnóstica de la actividad de glucógeno sintasa quinasa 3 beta (GSK3), los polimorfismos del gen ApoE y la puntuación olfativa en la dirección de del deterioro cognitivo leve en pacientes con DM tipo II	Estudio de casos y controles retrospectivo	694 pacientes con DM tipo II que dividieron en 85 con DM tipo II con MCI y 260 con DM tipo II sin MCI (edad media 60 años)	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluaciones neuropsicológicas: Mini-Examen del Estado Mental (MMSE) de Folstein.y la clasificacion clinica de la demencia (CDR). - Test quimiosensorial del Centro de Investigación clínica de Conectucut para la medición de la puntuación olfativa. - Técnica ELISA (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas) para la medición de la GSK-3β. - Método Gerard's: Genotipado ApoE.

Association of Insulin Resistance With Cerebral Glucose Uptake in Late Middle-Aged Adults at Risk for Alzheimer Disease	Evaluar el efecto de la resistencia a la insulina sobre el metabolismo de la glucosa	Estudio transversal	150 adultos cognoscitivamente normales de 40 a 65 años que se clasificaron en función de tener un historial paterno de EA positivo o negativo (edad media 60 años)	<ul style="list-style-type: none"> - Resonancia magnética. - Tomografía por emisión de positrones (PET) utilizando un radiofármaco denominado Fludesoxiglucosa (18F): Evaluar el metabolismo de la glucosa. - Genotipificación ApoE. - Batería de pruebas neuropsicológicas. - Evaluación del modelo homeostático o Índice HOMA (Homeostatic Model Assesment): Método utilizado para cuantificar la resistencia a la insulina y el porcentaje remanente de células beta. - Glucemia plasmática en ayunas >125 mg/dl (criterio de la ADA) para determinar Diabetes Mellitus tipo II.
Executive functions in patients with Alzheimer's disease, type 2 diabetes mellitus patients and cognitively healthy older adults	Conocer si los adultos mayores con DM2 y un buen control glucémico sufren una ralentización en la velocidad de procesamiento y funciones de control ejecutivo similar al de los pacientes con EA o si muestran un patrón más cercano al de los ancianos sanos	Estudio transversal	22 pacientes mayores con EA, 20 pacientes mayores con DM tipo II y 23 adultos mayores cognitivamente sanos (edad media 74 años)	<ul style="list-style-type: none"> - Test de tiempo de reacción para evaluar la velocidad de procesamiento. - Tarea n-back verbal y visuoespacial para evaluar la memoria de trabajo. - Test de clasificación de tarjetas de wisconsin (WCST) para evaluar la función ejecutiva.

Diabetes and elevated HbA1c levels are associated with brain hypometabolism but not amyloid accumulation	Examinar la asociación de la DM tipo II con los marcadores in vivo de la acumulación de amiloide y el metabolismo cerebral de la glucosa	Estudio de cohortes	729: 154 con DM tipo II y 595 no diabéticos, todos ellos sin demencia (edad media 80 años)	<ul style="list-style-type: none"> - Escala de clasificación de la demencia, Mini-Examen del Estado Mental (MMSE) de Folstein y test de Pfeiffer: memoria, función ejecutiva, lenguaje y habilidades visoespaciales. - Nivel de HbA1c y glucemia antes de la tomografía por emisión de positrones. - Genotipificación ApoE.
Insulin resistance predicts brain amyloid deposition in late middle-aged adults	Determinar la asociación de la RI con el estado glucémico en la absorción del compuesto B [C11] de Pittsburgh (PIB)	Estudio transversal	186 adultos asintomáticos: 135 normoglucémicos, 43 pre-diabéticos y 8 diabéticos tipo II (edad media 60 años)	<ul style="list-style-type: none"> - Mini-Examen del Estado Mental (MMSE) de Folstein. - Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT): Memoria inmediata, aprendizaje y memoria verbal. - Escala de inteligencia de Weschler: Memoria de trabajo. - Genotipificación ApoE. - Evaluación del modelo homeostático o Índice HOMA (Homeostatic Model Assesment): Método utilizado para cuantificar la resistencia a la insulina y el porcentaje remanente de células beta.

Insulin resistance and Alzheimer-like reductions in regional cerebral glucose metabolism for cognitively normal adults with prediabetes or early type 2 diabetes	Examinar si una mayor resistencia a la insulina se asocia con una menor tasa metabólica cerebral de glucosa en áreas vulnerables para la EA	Casos cruzados aleatorizado	23 adultos clasificados como pre-diabéticos (n=11) y diabéticos tipo II (n=6). Edad media 74 años.	<ul style="list-style-type: none">- Tomografía por emisión de positrones con F18-fluorodeoxyglucosa junto con una prueba de memoria de 20 palabras de 4 a 8 letras.- Genotipificación ApoE.- Evaluación del modelo homeostático o Índice HOMA (Homeostatic Model Assessment): Método utilizado para cuantificar la resistencia a la insulina y el porcentaje remanente de células beta.
--	---	-----------------------------	--	---